



PCT/FR 2004/000723

20 AVR. 2004

REC'D 09 JUL 2004

WIPO

PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 13 AVR. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

REMISE DES PIÈCES DATE 11 AVRIL 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0304530 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 11 AVR. 2003		1. NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE CABINET BEAU DE LOMENIE 155, rue de l'Université 75340 PARIS CEDEX 07	
Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i> H151440/36.MN			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2. NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N°	Date
		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/>	Date
		N°	Date
3. TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) "Nouveaux dérivés de benzènesulfonamides et leur utilisation en thérapeutique"			
4. DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5. DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		LABORATOIRES FOURNIER S.A.	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme	
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Domicile ou siège	Rue	9, rue Petitot	
	Code postal et ville	21 000 DIJON	
	Pays	FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		N° de télécopie <i>(facultatif)</i>	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 113


REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / :

REMISE DES PIÈCES DATE 11 AVRIL 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0304530 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE CABINET BEAU DE LOMENIE 155, rue de l'Université 75340 PARIS CEDEX 07	
Vos références pour ce dossier (facultatif) H151440/36.MN			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) "Nouveaux dérivés de benzènesulfonamides et leur utilisation en thérapeutique"			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		LABORATOIRES FOURNIER S.A.	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme	
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Domicile ou siège		Rue XXXXXXXXXXXX 42, rue de Longvic	
		Code postal et ville XXXXXXXXXXXX 21300 CHENOVE	
		Pays FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		N° de télécopie (facultatif)	

REMISE DES PIÈCES DATE 11 AVRIL 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0304530 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	DB 540 W / 3003C
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		H151440/35.MN	
6 MANDATAIRE			
Nom			
Prénom			
Cabinet ou Société		CABINET BEAU DE LOMENIE	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	155, rue de l'Université	
	Code postal et ville	75 34 10 PARIS CEDEX 07	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.44.18.89.00	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.44.18.04.23	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			
7 INVENTEUR(S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE			
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence)</i> :	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	
Marc NEVANT CPI n° 98.0509 		M. MARTIN	

REMISE DES PIÈCES DATE 11 AVRIL 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0304530 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	DB 540 W
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		H151440/35.MN	
6 MANDATAIRE			
Nom Prénom Cabinet ou Société		CABINET BEAU DE LOMENIE	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	155, rue de l'Université	
	Code postal et ville	75 014 PARIS CEDEX 07	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.44.18.89.00	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.44.18.04.23	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			
7 INVENTEUR(S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition, <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	
Marc NEVANT CPI n° 98.0509			

La présente invention concerne des nouveaux composés de type benzènesulfonamide, leur procédé de préparation et leur utilisation pour obtenir des compositions pharmaceutiques.

Ces nouveaux composés sont utiles en thérapeutique, particulièrement pour le traitement de la douleur.

Art antérieur

On connaît déjà des composés comportant dans leur structure un groupement du type benzènesulfonamide. Par exemple on peut citer selon EP 236 163 et EP 236 164 des dérivés N- α -arylsulfonylaminoacyl-p-amidino-phényl-alaninamides qui sont des inhibiteurs sélectifs de la thrombine et sont utiles comme anti-thrombotiques. On connaît aussi, selon EP 614 911, des composés de structure assez proche des précédentes, comportant simultanément un groupe arylsulfamoyle et un groupe phénylamidine substitué, qui ont la propriété de se fixer sur les récepteurs du neuropeptide Y et qui peuvent présenter une utilité pour soigner l'hypertension, l'angine de poitrine, l'athérosclérose, la dépression, l'anxiété, l'inflammation, l'allergie ou les surcharges graisseuses.

EP 558 961 suggère également l'utilisation de composés du type arylsulfonamide d'acides aminés substitués pour le traitement de la thrombose en raison de propriétés anticoagulantes.

Des études relatives aux propriétés antithrombotiques de composés présentant dans leur structure un groupe arylsulfonamide et un groupe phénylamidine, ont également été publiées dans Pharmazie 1984 vol. 39 (5) pages 315-317 et Pharmazie 1986 vol 41 (4) p 233-235.

Dans un même domaine d'activité pharmacologique, WO 92/16549 A1 décrit des dérivés de la phénylalanine comportant un groupe arylsulfonamide, qui sont des inhibiteurs de protéinase, notamment des inhibiteurs de la thrombine.

On connaît aussi, selon WO 97/25315, des composés de structure N-(arylsulfonyl)amino-acides, utiles pour traiter les maladies inflammatoires.

Parmi les documents de l'art antérieur proposant des éléments de structure de type arylsulfonamide, on peut citer WO 96/40639, WO 97/24349, WO 98/03503, WO 98/24783 et WO 99/00387, relatifs à des composés antagonistes du récepteur B₂ de la

bradykinine. On connaît également des composés antagonistes du récepteur B₁ de la bradykinine, peptidiques ou non peptidiques, selon les documents WO 01/05783, WO 02/099388, WO 03/007958 et WO 97/09346.

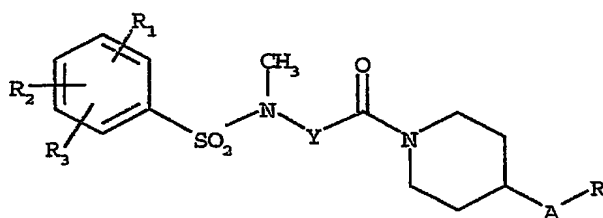
Objet de l'invention

- 5 L'invention concerne de nouveaux composés comportant l'enchaînement benzènesulfonamide substitué, lesdits composés étant notamment utiles en tant que principes actifs de médicaments destinés au traitement de la douleur, particulièrement les hyperalgésies et les algésies majeures.

Description

- 10 Selon la présente invention, on propose en tant que produit industriel nouveau, un composé de type benzènesulfonamide caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par

a) les composés de formule :



I

- 15 dans laquelle

R₁, R₂, R₃ représentent chacun indépendamment un ou plusieurs des atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi l'atome d'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle en C₁-C₃, alcoxy en C₁-C₃, CF₃ ou OCF₃,

- 20 Y représente un groupe alkylène en C₂-C₅ saturé, éventuellement interrompu par un atome d'oxygène, un groupe alkylène en C₂-C₄ insaturé, ou un groupe -CH₂-CO-NH-CH₂-,

A représente une liaison simple ou un groupe alkylène en C₁-C₅ saturé éventuellement hydroxylé,

- 25 R représente un hétérocycle azoté saturé, notamment choisi parmi les cycles N-méthylpipérazine, N-méthylpipéridine, ou un groupe amine tertiaire, notamment un groupe dialkylamino,

b) les sels d'addition des composés de formule I ci-dessus avec un acide.

L'invention concerne également, lorsque les composés de formule I comprennent un centre d'asymétrie, chacun des isomères optiques purs ou en mélange, ainsi que leurs sels respectifs ou le mélange de leurs sels.

Selon l'invention, on préconise aussi un procédé pour la préparation des composés de formule I ainsi que de leurs sels d'addition.

On préconise également l'utilisation d'une substance choisie parmi les composés de formule I et leurs sels d'addition non toxiques pour la préparation d'un médicament, utile en thérapeutique humaine ou animale, destiné à la prévention ou au traitement de pathologies liées à la douleur, notamment les hyperalgésies consécutives à un état inflammatoire ou les algésies majeures liées à d'autres états pathologiques tels que, par exemple, le cancer.

Description détaillée

Dans la formule I, on entend par groupe alkyle en C_1-C_3 une chaîne hydrocarbonée ayant de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée. Un tel groupe est notamment un groupe méthyle, éthyle, propyle ou 1-méthyléthyle.

Par groupe alcoxy en C_1-C_3 , on comprend un groupe OR dans lequel R est un groupe alkyle en C_1-C_3 , le terme alkyle ayant la signification donnée ci-dessus. Un tel groupe est par exemple un groupe méthoxy, éthoxy, propoxy ou 1-méthyléthoxy.

Par halogène il faut entendre un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode, et préférentiellement un atome de chlore ou de fluor.

Par groupe alkylène en C_2-C_5 saturé, il faut comprendre un groupe $-(CH_2)_n-$ dans lequel n est 2, 3, 4 ou 5 s'il s'agit d'un groupe linéaire ou, par exemple, un groupe $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ ou $-C(CH_3)_2-CH_2-$ s'il s'agit d'un groupe ramifié. Dans le cas d'un groupe alkylène interrompu par un atome d'oxygène, on entend par exemple les groupes $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ ou encore $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$. Par groupe alkylène en C_2-C_4 insaturé, il faut comprendre un groupe comprenant 2 à 4 atomes de carbone dont 2 consécutifs sont liés par une liaison éthylénique, par exemple un groupe $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH=C(CH_3)-CH_2-$, $CH_2-CH=CH-$ ou $-CH=CH-CH(CH_3)-$. Par groupe alkylène saturé hydroxylé, on entend un groupe alkylène saturé linéaire ou ramifié tel que défini précédemment substitué par au moins

un groupe $-\text{OH}$, comme par exemple un groupe $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ ou un groupe $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-$.

Par groupe dialkylamino on entend un groupe $\text{N}(\text{R})_2$ dans lequel R est un groupe alkyle en C_1-C_3 , le terme alkyle ayant la signification donnée ci-dessus.

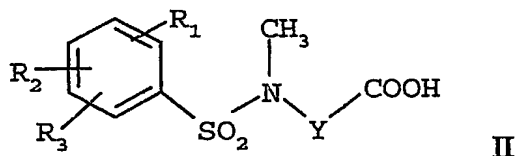
- 5 Par sels d'addition, on entend les sels d'addition obtenus par réaction d'un composé de formule I contenant au moins une fonction basique avec un acide minéral ou organique. De préférence, il s'agira de sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

10 Parmi les acides minéraux convenant pour salifier un composé basique de formule I, on préfère les acides chlorhydrique, bromhydrique, phosphorique et sulfurique. Parmi les acides organiques convenant pour salifier un composé basique de formule I, on préfère les acides méthanesulfonique, benzènesulfonique, toluènesulfonique, maléïque, fumarique, oxalique, citrique, tartrique, lactique et trifluoroacétique.

15 Parmi les composés selon la présente invention, on préfère ceux dans lesquels R_1 et R_2 représentent un groupe méthyle en position 2,6 sur le cycle aromatique par rapport au groupe sulfonamide. On préfère également ceux dans lesquels Y représente une chaîne alkylène en C_3-C_5 interrompue par un atome d'oxygène, notamment un groupe $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-$.

20 Selon l'invention, on préconise un procédé général de préparation des composés selon l'invention ou de leurs sels d'addition, comprenant les étapes consistant à :

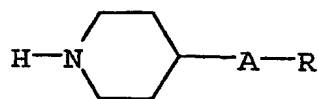
a) faire réagir un acide de formule :



dans laquelle

- 25 R_1 , R_2 et R_3 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle en C_1-C_3 , alcoxy en C_1-C_3 , CF_3 ou OCF_3 ,
Y représente un groupe alkylène en C_2-C_5 saturé, éventuellement interrompu par un atome d'oxygène, un groupe alkylène en C_2-C_4 insaturé, ou un groupe $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$,

avec un dérivé de pipéridine de formule :



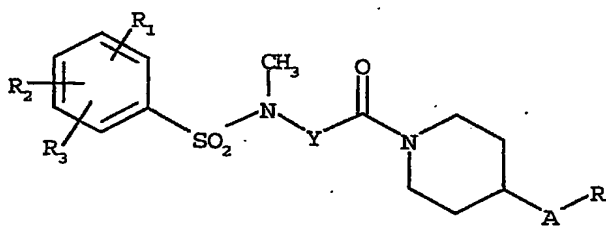
III

dans laquelle

5 A représente une liaison simple ou un groupe alkylène en C₁-C₅ saturé éventuellement hydroxylé,

R représente un hétérocycle azoté saturé dont l'atome d'azote est tertiaire ou protégé par un groupe amino protecteur, notamment choisi parmi les cycles N-méthylpipérazine, N-méthylpipéridine, ou un groupe amine tertiaire, notamment un groupe dialkylamino,

10 dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofurane, le dichlorométhane ou le diméthylformamide, en présence d'activateurs tels que par exemple l'EDCI (1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide), le DIC (diisopropylcarbodiimide) ou le HOAT (1-hydroxy-7-azabenzotriazole), à une température généralement comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition du solvant, pendant environ 2 à
15 15 heures, pour obtenir l'amide de formule :



I

dans laquelle R₁, R₂, R₃, Y, A et R conservent la même signification que dans les composés de départ,

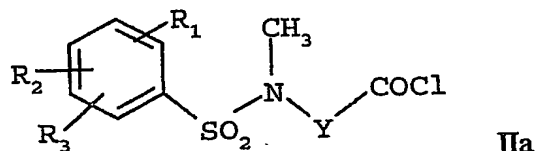
b) si nécessaire éliminer les groupes aminoprotecteurs, par exemple par action de
20 l'acide trifluoroacétique en présence d'anisole si ledit groupe aminoprotecteur est un groupe Boc (*t*-Butyloxycarbonyl),

c) si nécessaire obtenir le sel d'addition du composé de formule I avec un acide minéral ou organique, selon des mises en œuvre habituelles connues de l'homme du métier.

25 Ce procédé général de préparation d'une fonction amide au départ d'un acide carboxylique et d'une amine peut être modifié pour utiliser des activateurs immobilisés

sur une résine insoluble, par exemple des résines à squelette polystyrène supportant des fonctions carbodiimide.

En variante du procédé général décrit ci-dessus, l'acide de formule II peut être transformé intermédiairement en chlorure d'acide de formule IIa,



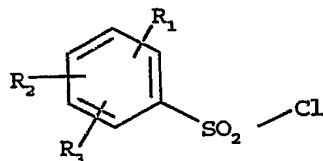
5

notamment par action d'un agent de chloration tel que le chlorure d'oxalyle ou le chlorure de thionyle, ledit chlorure d'acide étant ensuite mis en réaction avec le dérivé de pipéridine de formule III, selon une réaction classique conduite dans un solvant et de préférence en présence d'une base organique aprotique telle que par exemple la triéthylamine ou la pyridine, pour obtenir le composé de formule I.

10

Les acides de formule II dans laquelle Y représente un groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ peuvent être préparés selon un procédé consistant à :

a) faire réagir un chlorure de benzènesulfonyle de formule :



IV

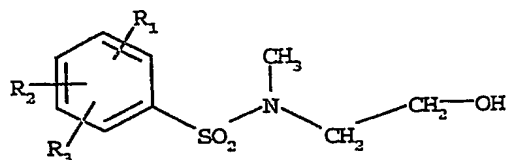
15

dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle en C_1-C_3 , alcoxy en C_1-C_3 , CF_3 ou OCF_3 ,

avec un aminoalcool de formule $\text{HN}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$

dans un solvant tel que par exemple le dichlorométhane, en présence d'une base organique aprotique comme par exemple la triéthylamine ou la pyridine, à une température comprise entre environ 0 et 50 °C, pendant environ 1 à 3 heures, pour obtenir le sulfonamide de formule :

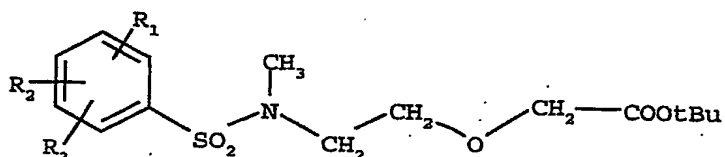
20



V

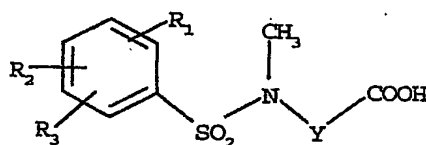
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 restent inchangés,

b) faire réagir le composé de formule V obtenu ci-dessus avec un ester de l'acide bromacétique, préférentiellement l'ester *t*-butylique, en présence d'une base comme par exemple la soude et dans un milieu favorable au transfert de phase contenant des sels d'ammonium quaternaire, dans un mélange de solvants tels que l'eau et le toluène, à une température comprise entre environ 0 °C et 40 °C et pendant environ 1 à 5 heures, pour obtenir l'ester de formule :



VI

c) hydrolyser l'ester de formule VI, par exemple par action de l'acide trifluoroacétique, la réaction étant conduite dans un solvant tel que le dichlorométhane, à une température comprise entre environ 0 °C et 50 °C et pendant environ 1 à 6 heures, pour obtenir l'acide de formule II :



II

dans laquelle R₁, R₂ et R₃ restent inchangés et Y représente le groupe -CH₂-CH₂-O-CH₂-.

Les dérivés de la pipéridine de formule III sont des composés connus, commercialisés ou décrits dans la littérature, ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme du métier, par exemple par hydrogénation catalytique d'une pyridine substituée pour obtenir la pipéridine substituée correspondante.

L'invention sera mieux comprise à l'aide des exemples de préparation de composés, ainsi que des résultats d'essais pharmacologiques démontrant l'utilité de ces composés en thérapeutique. Ces exemples sont non limitatifs et ne sauraient limiter la portée de l'invention.

Parmi les abréviations utilisées dans la description, M signifie mole, mM signifie millimole (10⁻³ mole). THF signifie tétrahydrofurane, DCM signifie dichlorométhane,

DMF signifie diméthylformamide, TFA signifie acide trifluoroacétique. Dans le cas de composés présentant un centre d'asymétrie, l'absence d'indication particulière signifie que le composé est sous forme du mélange racémique.

PREPARATION I

5 **N (2-hydroxyéthyl)-4-méthoxy-N,2,6-triméthylbenzènesulfonamide**

On prépare une solution de 1,76 g (23,4 mM) de 2-(méthylamino)éthanol dans 100 ml de DCM et on ajoute 5,4 g (53 mM) de triéthylamine. Le mélange est refroidi à 0 °C et on ajoute progressivement une solution de 5 g (21,3 mM) de chlorure de 2,6 diméthyl-4-méthoxybenzènesulfonyl dans 50 ml de DCM. Le mélange est ensuite agité pendant 3 heures à température ambiante, puis versé sur 50 ml d'acide chlorhydrique 0,5 N. La phase organique est séparée puis lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 5,8 g du composé attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 100 %).

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,70 (t, 1H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,48 (q, 2H) ; 3,09 (t, 2H) ; 2,69 (s, 3H) ; 2,54 (s, 6H).

PREPARATION II

Acide [2-[(4-méthoxy-2,6-diméthylphényl)sulfonyl]méthylamino]éthoxy]acétique, 1,1-diméthyléthyl ester

On prépare une solution de 4,85 g (17,7 mM) du composé obtenu selon la préparation I dans 100 ml de toluène et on ajoute 1,62 g de chlorure de tétrabutylammonium. Le mélange est refroidi à 0 °C puis on ajoute 100 ml de soude à 35 %, puis, progressivement, 3,95 ml (26,6 mM) de bromacétate de *t*-butyle. Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures puis la phase organique est séparée par décantation, et lavée à l'eau jusqu'à pH neutre puis séchée sur sulfate de sodium. Après concentration sous pression réduite, on obtient une huile que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (75/25 ; v/v). On obtient ainsi 6,5 g du composé attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 94 %).

25 RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 3,89 (s, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,56 (t, 2H) ; 3,21 (t, 2H) ; 2,71 (s, 3H) ; 2,53 (s, 3H) ; 1,41 (s, 9H).

30

PREPARATION III

Acide [2-[[4-méthoxy-2,6-diméthylphényl)sulfonyl]méthylamino]éthoxy]acétique

On dissout 6,4 g (16,5 mM) de l'ester obtenu selon la préparation II dans 80 ml de DCM, et on ajoute 8 ml d'acide trifluoroacétique. Le mélange est agité à température ambiante pendant 4 heures, puis concentré sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est repris en solution dans 100 ml de soude 1N et la solution obtenue est lavée 2 fois par 30 ml d'acétate d'éthyle, puis acidifiée par une solution N d'acide chlorhydrique et extraite par 2 fois 80 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de soude et concentrée sous pression. On obtient ainsi l'acide attendu sous forme d'une huile qui cristallise (rendement = 95 %).

F = 82 °C

Exemple 1

N-[2-[2-[4-[2-(diméthylamino)-1,1-diméthyléthyl]-1-pipéridinyl]-2-oxoéthoxy]éthyl]-4-méthoxy-N,2,6-triméthylbenzènesulfonamide, trifluoroacétate

On conditionne pendant 20 min, 460 mg de résine polystyrène greffée par une fonction cyclohexylcarbodiimide dans 5 ml de DCM. Le solvant est éliminé par filtration, puis on ajoute 100 mg (0,31 mM) d'acide [2-[[4-méthoxy-2,6-diméthylphényl)sulfonyl]méthylamino]éthoxy] acétique en solution dans 3 ml de DCM, 37 mg (0,20 mM) de 4-[2-(diméthylamino)-1,1-diméthyléthyl]pipéridine et 2 mg de HOAT(1-hydroxy-7-azabenzotriazole). Le mélange est agité pendant 4 heures puis la résine est séparée par filtration et rincée par 4 ml de DCM. Les phases organiques rassemblées sont traitées par 50 mg de résine Amberlite IRA 400 (OH) pendant 3 heures, puis par 100 mg de résine polystyrène greffé isocyanate pendant 1 heure. La résine est éliminée par filtration et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit obtenu est repris dans 0,5 ml d'acétonitrile et on ajoute 6 ml d'une solution à 1 % d'acide trifluoroacétique dans l'eau. Le mélange est filtré et lyophilisé. On obtient ainsi 59 mg du composé attendu sous forme d'un solide amorphe (rendement = 48 %).

F = 60 °C

RMN ¹H (250 MHz, CD₃CN) δ : 6,74 (s, 2H) ; 4,50 (m, 1H) ; 4,06 (m, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,78 (m, 1H) ; 3,57 (t, 2H) ; 3,31 (t, 2H) ; 3,04 (s, 2H) ; 2,85 (s, 6H) ; 2,83

(m, 1H) ; 2,73 (s, 3H) ; 2,56 (s, 6H) ; 2,55 (m, 1H) ; 1,65 (m, 2H) ; 1,45 (m, 1H) , 1,20 (m, 2H) ; 0,99 (s, 6H).

PREPARATION IV

α -[(diméthylamino)méthyl]-4-pipéridineméthanol

5 On dissout 20 g (83,6 mM) de dichlorhydrate de 2-[(diméthylamino)méthyl]-4-pyridineméthanol dans 200 ml de méthanol à 50 °C. On ajoute ensuite, sous atmosphère d'azote, 2 g d'oxyde de platine et on agite le mélange sous atmosphère d'hydrogène, à 50 °C, sous une pression de 300 hPa (3 bars), pendant 7 heures. Ce catalyseur est ensuite éliminé par filtration et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu
10 solide est repris avec 10 ml de soude 10N et 150 ml de chloroforme. La phase organique est séparée et lavée avec une solution de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi le produit attendu sous forme d'une huile qui cristallise (rendement = 87 %).

F = 98 °C

Exemple 2

N-[2-[2-[4-[2-(diméthylamino)-1-hydroxyéthyl]-1-pipéridinyl]-2-oxoéthoxy]éthyl]-4-méthoxy-N,2,6-triméthylbenzènesulfonamide, trifluoroacétate

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon la préparation IV, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte incolore
20 (rendement = 45 %).

RMN ¹H (250 MHz, CD₃CN) δ : 6,74 (s, 2H) ; 4,45 (m, 1H) ; 4,05 (m, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,75 (m, 2H) ; 3,59 (t, 2H) ; 3,28 (t, 2H) ; 3,06 (m, 2H) ; 2,90 (m, 1H) ; 2,84 (s, 3H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,77 (s, 3H) ; 2,56 (s, 6H) ; 2,50 (m, 1H) ; 1,80 (m, 1H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,20 (m, 2H).

Exemple 3

4-méthoxy-N,2,6-triméthyl-N-[2-[2-[4-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-1-pipéridinyl]-2-oxoéthoxy]éthyl]benzènesulfonamide

On prépare une suspension de 350 mg (1,06 mM) d'acide obtenu selon la préparation III dans 3 ml de DCM et on ajoute 243 mg (1,27 mM) d'EDCI (1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, HCl) et 173 mg (1,27 mM) de HOAT. Le
30 mélange est agité pendant 30 min à température ambiante, puis on ajoute 232 mg (1,27

mmM) de 1-méthyl-4-(4-pipéridinyl)pipérazine. Le milieu réactionnel est agité pendant 18 heures à température ambiante puis versé sur 10 ml d'eau et extrait par du DCM. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange
 5 DCM/méthanol (90/10 ; v/v). On obtient ainsi 449 mg du produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 86 %).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ : 6,74 (s, 2H) ; 4,35 (d, 1H) ; 4,01 (q, 2H) ; 3,81 (s, 3H) ; 3,69 (d, 1H) ; 3,56 (t, 2H) ; 3,26 (t, 2H) ; 2,89 (t, 1H) ; 2,75 (s, 3H) ; 2,58 (s, 6H) ; 2,40 (m, 10H) ; 2,17 (s, 3H) ; 1,75 (m, 2H) ; 1,27 (m, 2H).

10 Exemple 4

4-méthoxy-N,2,6-triméthyl-N-[2-[2-[4-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-1-pipéridinyl]-2-oxoéthoxy]éthyl]benzènesulfonamide, fumarate

On dissout 404 mg (0,814 mM) du composé obtenu selon l'exemple 3 dans 5 ml de méthanol et on ajoute 95 mg (0,815 mM) d'acide fumarique. Le mélange est agité
 15 pendant 10 min puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans 10 ml d'eau et la solution est lyophilisée. On obtient ainsi le sel attendu (474 mg) sous forme d'une poudre blanche (rendement = 95 %).

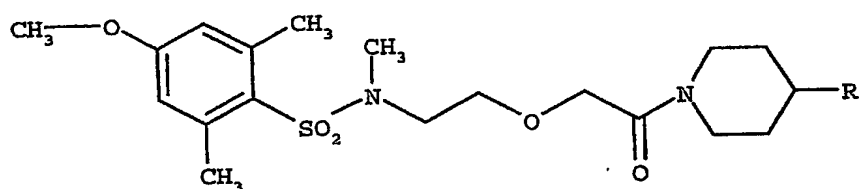
F = 90 °C

Exemple 5

20 **4-méthoxy-N,2,6-triméthyl-N-[2-[2-[4-(1-méthyl-4-pipéridinyl)-1-pipéridinyl]-2-oxoéthoxy]éthyl]benzènesulfonamide**

En opérant de façon analogue aux exemples 3 et 4, au départ de 1-méthyl-4-[4-pipéridinyl]pipéridine, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 44 %).

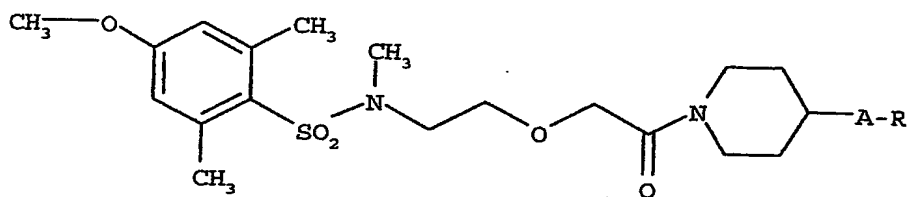
25 F = 88-89 °C

Tableau I

5

Ex.	R	Sel
1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	TFA
2	$-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	TFA
3		(base)
4		Fumarate
5		Fumarate

Dans le tableau qui précède, TFA signifie que le composé est sous la forme d'un sel avec l'acide trifluoroacétique.

Tableau I

Ex.	A	R	Sel
1	$-C(CH_3)_2-CH_2-$	$-N(CH_3)_2$	TFA
2	$-CH(OH)-CH_2-$	$-N(CH_3)_2$	TFA
3	-		(base)
4	-		Fumarate
5	-		Fumarate

Dans le tableau qui précède, TFA signifie que le composé est sous la forme d'un sel avec l'acide trifluoroacétique.

Activité biologique

Les composés de la présente invention ont été évalués pour leur propriété analgésique dans le test de douleur induite par le formaldéhyde chez la souris (Shibata, M., Ohkubo, T., Takahashi, H. & R. Inoki. Modified formalin test: characteristic biphasic pain response. *Pain*, 38, 347-352). En résumé, une administration de formaldéhyde (0,92 % dans le sérum physiologique) est effectuée dans la patte arrière et la durée de léchage, qui reflète l'intensité de la douleur, est enregistrée de 0 à 5 min (1ère phase) et de 15 à 30 min (2nde phase) après l'injection. Selon ce test, le pourcentage d'inhibition de la seconde phase de léchage induite par le formaldéhyde est, par exemple, de 40% pour le composé de l'exemple 5 administré par voie intraveineuse à la dose de 1mg/kg.

Ces résultats témoignent d'une baisse très sensible de la douleur après administration des composés.

Suite aux résultats de l'essai précédent, les composés selon l'invention ont été soumis à un test visant à démontrer leur mode d'action et mettant en jeu le récepteur B₁ de la bradykinine.

Ce test utilise la veine ombilicale humaine et est réalisé selon le protocole suivant :

Des cordons ombilicaux humains de 15-25 cm de long sont récupérés juste après la délivrance et placés immédiatement dans un flacon contenant une solution de Krebs de composition (en mM) : NaCl 119, KCl 4,7, KH₂PO₄ 1,18, MgSO₄ 1,17, NaHCO₃ 25, CaCl₂ 2,5, Glucose 5,5, EDTA 0,026 puis stockés à 4°C.

Le cordon est disséqué sous solution de Krebs afin de dégager la veine ombilicale. La veine est nettoyée de tout tissu adhérent et coupée en petits anneaux de 3-4 mm de large. L'endothélium est enlevé précautionneusement par introduction dans la lumière du vaisseau d'un fin cathéter n°1, rendu légèrement abrasif.

Afin d'induire l'expression du récepteur B₁ de la bradykinine, les segments de veine sont mis à incuber à 37°C dans une cuve de 25 ml pendant 16 heures dans un milieu de culture EMEM oxygéné par un mélange 95% O₂ + 5% CO₂ auquel on ajoute des antibiotiques : pénicilline 10 000 UI/ml et streptomycine 10 000 UI/ml. Le lendemain, les anneaux de veine sont montés sur un support en acier inoxydable, relié à un capteur

isométrique et placés dans une cuve à organes isolés de 8 ml thermostatée à 37°C, contenant de la solution de Krebs oxygénée par un mélange 95% O₂ + 5% CO₂.

Après une période de repos d'une heure pendant laquelle les anneaux sont rincés 5 à 6 fois avec la solution de Krebs (maintenue à 37°C pendant toute la manipulation et oxygénée par le mélange 95% O₂ + 5% CO₂), la veine est soumise progressivement à une tension de 1 g. Lorsque la tension est stable, après 45 minutes environ, la solution de Krebs est remplacée par une solution hyperpotassique (KPSS : à température de 37°C) de même composition, mais contenant du KCl 125 mM et pas de NaCl.

Après une série de rinçages, repos et réajustement de la tension, la contraction maximale de chaque segment est déterminée par une nouvelle dépolarisation avec la solution de KPSS.

Après une nouvelle période de repos pendant laquelle la tension à 1 g est réajustée constamment, les composés suivants sont ajoutés dans le bain d'organe isolé : Mépyramine (1µM), Atropine (1 µM), Indométacine (3µM), LNA (30µM), Captopril (10µM), DL-Thiorphan (1µM) et Nifédipine (0,1 µM).

20 minutes après, la molécule à tester ou le solvant de la molécule est ajouté dans le bain d'organe isolé. Les molécules sont étudiées à 10 µM ; si une molécule présente un degré d'activité suffisant, elle est étudiée à des concentrations plus faibles (ex : 1 – 0,1- 0,01 µM).

Après 15 minutes d'incubation, les segments de veine sont contractés par l'ajout de concentrations croissantes de des-Arg10-Kallidine (0,1 nM à 30 000 nM) dans la cuve. Les EC₅₀ (concentrations effectives d'agonistes requises pour produire 50% de la réponse maximale obtenue avec le KPSS) sont calculées par la méthode des moindres carrés.

Le pK_B = [-logK_B] est obtenue à partir de l'équation :

$$K_B = [A] / (\text{concentration ratio} - 1)$$

où [A] est la concentration d'antagoniste et la (concentration ratio) représente le rapport entre l'EC₅₀ en présence d'antagoniste, et l'EC₅₀ en l'absence d'antagoniste.

Selon ce test, les composés selon l'invention cités dans la description présentent un pK_B supérieur à 7,4.

Les composés de la présente invention sont utiles pour le traitement de diverses formes de douleur telles que l'hyperalgésie inflammatoire, l'allodynie, la douleur neuropathique associée, par exemple, au diabète, à des neuropathies (constriction du nerf sciatique, lombalgies), à toute forme de traumatisme, à une intervention chirurgicale (extraction dentaire, ablation des amygdales), à une cystite interstitielle, à une maladie inflammatoire du colon, à un cancer.

Les composés de la présente invention peuvent aussi être utiles pour traiter toute pathologie associée à un recrutement de neutrophiles comme par exemple, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, le psoriasis, les obstructions pulmonaires chroniques, les maladies inflammatoires du colon, la polyarthrite rhumatoïde.

L'activité des composés selon l'invention, mise en évidence au cours des tests biologiques, est significative de propriétés antalgiques et permet d'envisager leur utilisation en thérapeutique.

Selon l'invention, on préconise l'utilisation des composés définis par la formule I, ainsi que de leurs sels avec des acides non toxiques, de préférence leurs sels pharmaceutiquement acceptables, en tant que principes actifs de médicaments destinés à un traitement chez les mammifères, notamment chez l'homme, vis à vis de la douleur ou de certaines maladies généralement caractérisées par une migration massive de neutrophiles.

Parmi les maladies qui peuvent être traitées au moyen d'une administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins l'un des composés de formule I, on peut citer les hyperalgésies inflammatoires, les douleurs neuropathiques, les douleurs associées à un traumatisme ou à un cancer, les maladies inflammatoires du côlon, la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis, les obstructions pulmonaires chroniques ou le syndrome de détresse respiratoire aiguë.

L'invention concerne également une méthode de traitement de la douleur ou des maladies sus-mentionnées qui consiste à administrer, à un sujet en ayant besoin, une quantité thérapeutiquement efficace de composé de formule I.

La dose de principe actif dépend du mode d'administration et du type de pathologie ; elle est généralement comprise entre 0,05 et 10 mg/kg du sujet à traiter. En fonction du traitement envisagé, les composés de formule I ou leurs sels pourront être

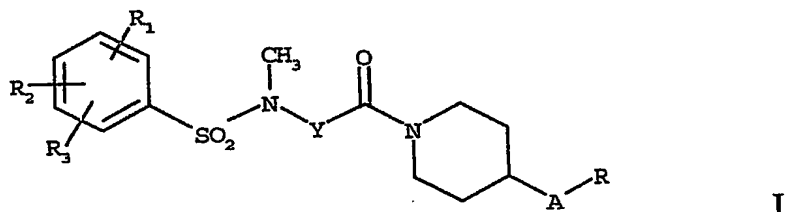
associés à d'autres principes actifs, et seront formulés avec des excipients couramment utilisés.

5 Dans le but d'obtenir une action rapide, notamment lorsqu'il s'agit de traiter une douleur aiguë, le mode d'administration du médicament se fera de préférence par injection, par exemple par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Dans le cas de douleurs chroniques, l'administration du médicament peut être faite par le moyen de formulations galéniques communes, par exemple par voie orale sous forme de gélules ou de comprimés dans lesquels un composé selon l'invention est associé à des excipients connus de l'homme du métier, ou sous forme d'un patch adhésif dans lequel un
10 composé selon l'invention est formulé avec des excipients connus de l'homme du métier pour favoriser le passage transdermique du principe actif.

REVENDEICATIONS

1. Composé dérivé de benzènesulfonamide, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi
5 l'ensemble constitué par :

a) les composés de formule :



dans laquelle

- R_1 , R_2 , R_3 représentent chacun indépendamment un ou plusieurs des atomes ou groupes
10 d'atomes choisi(s) parmi l'atome d'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle en C_1 - C_3 , alcoxy en C_1 - C_3 , CF_3 ou OCF_3 ,

Y représente un groupe alkylène en C_2 - C_5 saturé, éventuellement interrompu par un
atome d'oxygène, un groupe alkylène en C_2 - C_4 insaturé, ou un groupe $-CH_2-CO-NH-$
 CH_2- ,

- 15 A représente une liaison simple ou un groupe alkylène en C_1 - C_5 saturé éventuellement
hydroxylé,

R représente un hétérocycle azoté saturé, notamment choisi parmi les cycles N-méthyl
pipérazine, N-méthylpipéridine, ou un groupe amine tertiaire, notamment un groupe
dialkylamino,

- 20 b) les sels d'addition des composés de formule I ci-dessus avec un acide.

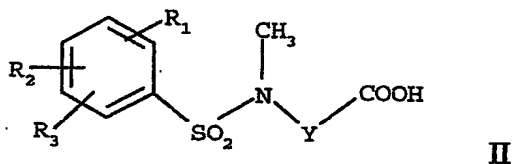
2. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que Y représente un groupe
alkylène en C_3 - C_5 interrompu par un atome d'oxygène, préférentiellement un groupe
 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$.

25

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que R_1 et R_2 représentent un
groupe méthyle en position 2,6 sur le cycle aromatique.

4. Procédé de préparation d'un composé de formule I tel que défini à la revendication 1, et de ses sels d'addition, comprenant les étapes consistant à :

a) faire réagir un acide de formule :



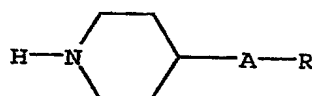
5 dans laquelle

R_1 , R_2 et R_3 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle en C_1-C_3 , alcoxy en C_1-C_3 , CF_3 ou OCF_3 ,

Y représente un groupe alkylène en C_2-C_5 saturé, éventuellement interrompu par un atome d'oxygène, un groupe alkylène en C_2-C_4 insaturé, ou un groupe $-CH_2-CO-NH-$

10 CH_2-

avec un dérivé de pipéridine de formule :

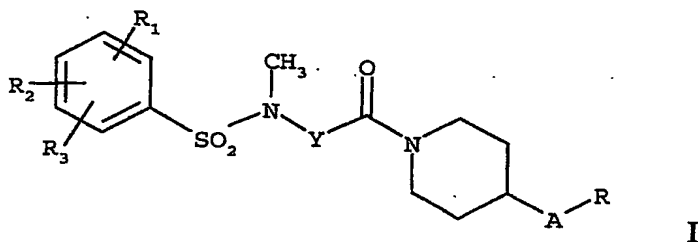


dans laquelle

15 A représente une liaison simple ou un groupe alkylène en C_1-C_5 saturé éventuellement hydroxylé,

R représente un hétérocycle azoté saturé dont l'atome d'azote est tertiaire ou protégé par un groupe amino protecteur, ou un groupe amine tertiaire, dans un solvant, en présence d'activateurs, à une température comprise entre la température ambiante et la

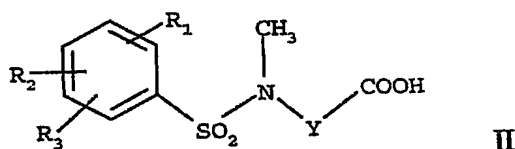
20 température d'ébullition du solvant, pendant environ 2 à 15 heures, pour obtenir l'amide de formule :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , Y, A et R conservent la même signification que dans les composés de départ,

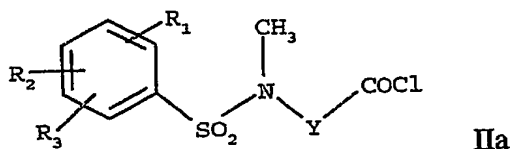
- b) si nécessaire éliminer les groupes aminoprotecteurs,
 c) si nécessaire obtenir le sel d'addition du composé de formule I avec un acide minéral ou organique.

- 5 5. Procédé de préparation d'un composé de formule I tel que défini à la revendication 1, et de ses sels d'addition, comprenant les étapes consistant à :
- a) faire réagir un acide de formule :



dans laquelle

- 10 R_1 , R_2 et R_3 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle en C_1 - C_3 , alcoxy en C_1 - C_3 , CF_3 ou OCF_3 ,
 Y représente un groupe alkylène en C_2 - C_5 saturé, éventuellement interrompu par un atome d'oxygène, un groupe alkylène en C_2 - C_4 insaturé, ou un groupe $-CH_2-CO-NH-CH_2-$,
 15 avec un agent de chloration, pour obtenir le chlorure d'acide de formule :



- b) faire réagir le chlorure d'acide de formule IIa avec une pipéridine de formule III telle que définie à la revendication 4, pour obtenir le composé de formule I,
 c) si nécessaire obtenir le sel d'addition du composé de formule I avec un acide minéral ou organique.
- 20

6. Composition thérapeutique, caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec au moins un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 3, ou l'un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec un acide.
- 25

7. Utilisation d'un composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 3 ou de l'un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec un acide, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la douleur.
- 5 8. Utilisation d'un composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 3 ou de l'un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables avec un acide, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de maladies inflammatoires.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		1H151440 0036 FR BN/MN.VF	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		03 04530	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de benzènesulfonamides et leur utilisation en thérapeutique			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LABORATOIRES FOURNIER S.A.			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		BARTH	
Prénoms		Martine	
Adresse	Rue	20, rue Claude Deschault	
	Code postal et ville	21380	ASNIERES-LES-DIJON
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		BONDOUX	
Prénoms		Michel	
Adresse	Rue	7, rue des Montereys	
	Code postal et ville	21121	FONTAINE-LES-DIJON
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		DODEY	
Prénoms		Pierre	
Adresse	Rue	10, rue des Champs d'Aloux	
	Code postal et ville	21121	FONTAINE-LES-DIJON
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) le 5 avril 2004 Marc NEVANT CPI N° 98-0509			

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2... / 2...

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 2601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		1H151440 0036 FR BN/MN.VF	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		03 04530	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de benzènesulfonamides et leur utilisation en thérapeutique			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LABORATOIRES FOURNIER S.A.			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		THOMAS	
Prénoms		Didier	
Adresse	Rue	22, Impasse du Vert Village	
	Code postal et ville	21850	SAINT-APOLLINAIRE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LUCCARINI	
Prénoms		Jean-Michel	
Adresse	Rue	9, rue de Cronstadt	
	Code postal et ville	21000	DIJON
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) le 5 avril 2004 Marc NEVANT CPI N° 98-0509			

POST/FR 004/001723



This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**